Ueber Acetanilid.
(Antifebrin.)

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde in der gesammten Medizin

unter dem Präsidium des

Herrn Prof. Dr. Fr. Seitz

an der

Hohen medizinischen Facultät

der

kgl. b. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Friedrich Ohaus,
approb. Arzt
aus Mainz.

München 1888.
Druck von M. Ernst (vorm. Georg Pollner).

Ueber Acetanilid.

(Antifebrin.)

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde in der gesammten Medizin

unter dem Präsidium des

Herrn Prof. Dr. Fr. Seitz

an der

Hohen medizinischen Facultät

der

kgl. b. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Friedrich Ohaus,

approb. Arzt

aus Mainz.

München 1888.

Druck von M. Ernst (vorm Georg Pollner).

Vor einiger Zeit veröffentlichte Herr Geheimrat Prof. v. Ziemssen einen Vortrag über Antipyrese und antipyretische Heilmethoden, in welchem er den heutigen Stand der Fieberbehandlung in wenigen, klaren Zügen auseinandersetzte und die verschiedenen Ansichten über den Wert der Antipyrese mit kurzen Worten beleuchtete.

Hiernach kann man die heutigen Internisten in folgende drei Gruppen einteilen:

erstens solche, welche zur Herabsetzung des Fiebers nur Bäder anwenden, und zwar die einen nur kalte (bis zu 14° R.), die anderen teils kalte, teils lauwarme (18—26° R.),

zweitens solche, welche teils Bäder, teils innere Antipyretica anwenden,

drittens solche, welche alle Antipyretica, innere und äusserliche, verwerfen und das Fieber als notwendige und heilsame Reaktion des Körpers gegen das eingedrungene Gift ansehen.

Die letztere, schon im Mittelalter verbreitete Ansicht wurde neu gestützt durch die Entdeckung, dass Microorganismen die Ursache des Fiebers sind. Die Bacteriologie lehrte uns bald, dass eine längere Zeit hindurch einwirkende Fiebertemperatur einen deletären Einfluss auf das Wachsthum und die Fortpflanzungsfähigkeit vieler Microorganismen ausübt. Andererseits wissen wir aber auch, dass bei Fiebertemperatur der Eiweisszerfall im Körper bedeutend vermehrt ist und zwingt uns deshalb die hierdurch bedingte Körper-

schwäche und Störung des Gesammtnervensystems, besonders bei langdauernden fieberhaften Erkrankungen das Fieber mit allen Mitteln zu bekämpfen.

Was ferner die Methode betrifft, das Fieber nur mittelst kalter oder lauer Bäder herabzusetzen, so lässt sich dieselbe nur mit grossen Einschränkungen in der Privatpraxis verwerthen. Kalte Bäder von 14° R. sind doch nur bei jungen kräftigen Individuen angezeigt; in der Armenpraxis, wo man es meist mit schlechtgenährten und dabei oft insolenten Individuen zu thun hat, sind Vollbäder schwer zu beschaffen und ist man fast nur auf innerliche Darreichung von Antipyreticis angewiesen. In der Privatpraxis wird die gemischte Antipyrese, teils lauwarme Bäder, teils innerliche Antipyretica, auf lange Zeit das Feld behaupten.

Hierzu kommt noch folgender Gesichtspunkt. Wir wissen, dass das Fieber infolge der Einwirkung der Ptomaine, der durch das Wirken der Microorganismen im Körper hervorgebrachten Zersetzungsprodukte, auf das wärmeregulirende Centrum im Gehirn entsteht. Sind diese Ptomaine erst näher in ihrer chemischen Konstitution und in ihrer Einwirkung auf den thierischen Organismus erforscht, so wird es wohl auch möglich sein, als Antipyretica solche Stoffe zu wählen, welche die Ptomaine zersetzen oder mit ihnen für den Organismus indifferente Verbindungen einzugehen vermögen und so die bisher symptomatische Antipyrese zu einer causalen machen.

Betrachten wir nun die bisher gebräuchlichen Antipyretica genauer, so werden wir finden, dass die Auswahl derselben keine sehr grosse ist und dass sie alle mehr oder weniger unangenehme Nebenwirkungen im Gefolge haben. Um so mehr müssen wir es mit Freude begrüssen, wenn in der letzten Zeit ein Mittel gefunden wurde, welches allen an ein Antipyreticum

zu stellenden Anforderungen in fast idealer Weise entspricht. Fast ganz geschmacklos ist es in jeder wünschenswerten Form anwendbar, setzt schon in relativ geringer Dosis die Temperatur exakt und auf lange Zeit herunter, kann in grösster Dosis ohne Nachteil einverleibt werden, hat nur sehr geringe und ungefährliche Nebenerscheinungen und ist endlich, was besonders in der Hospitalpraxis ein nicht zu unterschätzender Vorteil ist, ausserordentlich billig. Es ist dies ein schon lange bekanntes Anilinsalz, das Acetanilid, von Dr. Kahn und Hepp, welche seine antipyretischen Wirkungen zuerst entdeckten und es zuerst in der Geheimrat v. Kussmaul'schen Klinik anwendeten, Antifebrin genannt Seitdem ist es fast allenthalben angewendet worden, eine bedeutende Literatur besteht schon über dasselbe, seine Symptomatologie ist genau bekannt und seine Wirkung als Fiebermittel über jeden Zweifel festgestellt.

Allein noch andere Eigenschaften besitzt das Antifebrin, welche es zu einem hervorragenden Arzneimittel machen: es hat sich gezeigt, dass es das Natron salicylicum bei Gelenkrheumatismus vollkommen zu ersetzen vermag, ohne die schlimmen Nebenwirkungen desselben zu besitzen; es hat sich bei allen Neuralgieen als Ersatzmittel des Chinins erwiesen und in letzterer Zeit wurde ihm nachgerühmt, dass es bei lancinirenden Schmerzen, besonders bei Tabes dorsalis, und bei Epilepsie gleichsam als Specificum wirke.

Nehmen wir nun auch an, es stellten sich bei längerem Gebrauch des Antifebrins noch einige Nachteile desselben heraus, was aber kaum zu erwarten ist, so werden wir in demselben doch immer ein Mittel besitzen, welches bei gebotenem Wechsel der Verordnung uns von hohem Werte ist.

Als Antipyreticum wurde das Antifebrin zuerst

angewendet und als solches ist es auch allgemein anerkannt. Eine grosse Anzahl von Beobachtungen ist bereits über dasselbe veröffentlicht worden, seine Wirkung und Begleiterscheinungen sind genau bekannt und da ich denselben nichts Neues hinzuzufügen habe, werde ich mich auf eine kurze Besprechung seiner Wirkung in den Fällen, welche ich in der kgl. med. Poliklinik bei Herrn Prof. Dr. Seitz zu beobachten Gelegenheit hatte, beschränken.

Bemerken möchte ich vorher, dass die Temperaturmessungen mit Ausnahme der Mittagstemperaturen zweier Patientinnen, auf welche ich mich aber nach mehrfacher Kontrole genau verlassen konnte, alle von mir selbst und immer mit demselben Instrumente vorgenommen wurden. Die Messung geschah, wenn möglich, in recto oder vagina bei einer Dauer der Messung von 10 Minuten. Zur Verwendung gelangte dasselbe Präparat, dessen sich auch Dr. Kahn und Hepp bedienten und welches mir von der Firma Kalle & Co. bereitwilligst zur Verfügung gestellt war.

1. 28. XI. 86. S. J. 17. Scarlatina.

Die Temp. war in diesem Falle constant sehr hoch, es traten leichte nervöse Störungeu auf, und da Eis oder laue Bäder nicht zu beschaffen waren, wurde mehrmals am Abend 0,25 Antifebrin gegeben. Die Morgentemperaturen schwankten darauf zwischen 37.2 und 37.8. Unangenehme Nebenerscheinungen, Schweisse, fehlten.

2. 5. XII. 86. M. K. 39. Phthisis pulmonum.

Patient klagt über beständiges Hitzegefühl, das sich besonders bemerkbar macht, sobald er sich zu Bette legt. Die nächtlichen Schweisse fehlen hier; die Tagestemperatur schwankt zwischen 38.5 Frühe und 39.7 Abends. Nachdem Patient einige Tage 3mal tägl. 0,25 Antifebrin genommen, ging die Temp. zur Norm

zurück, das Hitzegefühl liess vollständig nach. Pat., der früher viel an Schlaflosigkeit gelitten, konnte fast die ganze Nacht schlafen. Schweisse traten auch auf das Antifebrin nicht ein.

3. 2. I. 87. S. A. 31. Pneumonia crouposa.

Unregelmässiger Verlauf mit sehr hohem Fieber; ungefähr 14 Tage, nachdem Patientin fieberfrei geworden, trat ein Recidiv ein, jedenfalls tuberkulöser Natur mit ganz unregelmässigem Temperaturverlauf. Pat. nahm Abends und Mittags 0,25 Antifebrin; von Anfang bis Ende der Medication erfolgte regelmässig eine Viertelstunde nachdem Patientin das Pulver genommen, ein heftiger Schweissausbruch. Cyanose fehlte in diesem Falle.

4. 22. I. 87. H. N. 21. Erysipelas faciei.

Patientin erkrankte vor zwei Tagen mit Schwellung der linken Wange. Stat. praes. am 22. I. 4 h. ^{30} p. m. Linke Wange leicht geröthet, zeigt Epidermisabschülferung, ist bei Druck schmerzhaft. Rechte Wange und Augenlid stark geschwellt, geröthet und schmerzhaft. Am unteren Rand des Unterkiefers, am vorderen Rand des Ohres und an den Augenbrauen scharfe Grenze der Röthe und Schwellung.

Puls 112, regelmässig, voll, Temp. 40,5; um $5^1/_2$ 0,5 Antifebr. $7^1/_4$ p. m. P. 110. Temp. 39,0. Die Nacht verlief gut.

23. I. 87. 10 h. a. m. P. 110. Temp. 40,1. 0,5 Antifebr.
11 h. a. m. P. 90. Temp. 39,3.
6 h. p. m. P. 120 Temp. 40,2. 0,5 Antifebr.
darauf heftiger Schweissausbruch und Schlaf während der ganzen Nacht.

24. I. 10 h. a. m. P. 100. Temp. 37.2.
7 h. p. m. P. 104. Temp. 39,3. 0,5 Antifebr.
9 h. p. m. P. 92. Temp. 38.2.

Auf der rechten Wange haben Röthe und Schmerz-

haftigkeit nachgelassen, dagegen ist die Gegend hinter dem rechten Ohr und der Nacken schmerzhaft.

25. I. 10 h. a. m. P. 88. Temp. 36,9.
6 h. p. m. P. 76. Temp. 37,4.

Schmerzhaftigkeit hat allenthalben nachgelassen, nur der Nacken ist noch etwas geschwellt und geröthet.

26. I. 4 h. p. m. P. 90. Temp. 38,1 0,5 Antifebr.
27. I. 7 h. p. m. P. 76. Temp. 36,3.
28. I. 10 h. a. m. P. 62. Temp. 36,3.
7 h. p. m. P. 62. Temp. 36,7.

Schmerzen im Nacken sind ganz geschwunden; an den drei letzten Tagen wurde der vorher volle, kräftige Puls eigentümlich spitz. Schweissausbruch nur einmal beobachtet; zuletzt bestand eine leichte Cyanose. Urinmenge etwas vermindert.

5. 1. II. E. J. 11 J. Angina catarrhalis.

Patient erkrankte am 31. I. mit Kopfweh und Halsweh. Die Nacht verlief sehr unruhig.

Die Tonsillen, die Gaumensegel und die Uvula sind stark geröthet und geschwellt.

7 h. p. m. P. 102 Resp. 23. Temp. 39,5. 0,5 Antifebr.
2. II. 8 h. a. m. P. 94. R. 27. Temp. 38,5.
7 h. p. m. P. 96. R. 17. Temp. 36,4.

Um 1 h. p. m. nahm Pat. 0,5 Antifebr. worauf ein leichter Schweissausbruch erfolgte. Die Nacht verlief gut.

3. II. 8 h. a. m. P. 68 R. 21. Temp. 37,2.
Um 1 h. p. m. 0,5 Antifebr.
7 h. p. m. P. 70. R. 19. Temp. 36,2.
4. II. 8 h. a. m. P. 69. R. 22. Temp. 37,3.
Um 1 h. p. m. nihil.
7 h. p. m. P. 72. R. 21. Temp. 37,5.

Kopf- und Halsweh haben vollständig nachgelassen; ebenso ist die Schwellung im Halse geschwunden.

5. II. 8 h. a. m. P. 68. R. 22. Temp. 37,4.

Eigentümlich ist für diesen Fall der Umstand, dass Patient fast den ganzen Tag schlief, während er nach Aussetzen des Mittels über Schlaflosigkeit klagte. Cyanose fehlte vollständig. Temp. in recto gemessen.

6. 4. II. N. Fr. 20. Augina diphteritica mit hohem Fieber. Auf 0,5 Antifebrin um 1 und 7 h. p. m. sank die Temp. von 40,3 auf 37,2 am folgenden Morgen und stieg fortan nicht mehr über 38,0. Es traten später noch zweimal Recidive auf, die aber rasch verliefen. In diesem Falle erfolgte nach jedem Pulver starker Schweissausbruch und eine ziemlich bedeutende Cyanose.

7. 13. II. B. C. 18. Pneumonia tuberculosa.

In diesem Falle wurde eine einmalige Dosis von 0,5 Antifebrin am Abend schlecht vertragen. Es trat ein heftiger Schweissausbruch ein, nach dem sich Patientin sehr matt fühlte. Das Hitzegefühl liess gar nicht nach. Eine gleichzeitig auftretende Diarrhoe dürfte wohl eher auf Rechnung der Tuberculose zu setzen sein.

8. 6. III. G. Fr. 16. Pleuritis exsudativa mit hereditärer Belastung.

7 h. p. m. Temp. 40,4. Darauf 0,5 Antifebrin.

Schon nach einer Viertelstunde Schweissausbruch und bald darauf Erbrechen; gegen Morgen leichter Frost.

7. III. 9 h. a. m. P. 102. R. 30. Temp. 40,4. 0,5 Antifebrin.
6 h. p. m. P. 88. R. 27. Temp. 38,8.

8. III. 9. h. a. m. P. 88. R. 25. Temp. 38,5.
6 h. p. m. P. 104. R. 28. Temp. 40,4. 0,5 Antifebrin.

9. III. 9 h. a. m. P. 98. R. 37. Temp. 40,5. 0,5 Antifebr.
2 h. p. m. P. 84. R. 27. Temp. 38,9. 0,25 Antifebr.

7 h. p. m. P. 94. R. 27. Temp. 39,5. 0,25 Antifebrin.

10. III. 9 h. a. m. P. 78. R. 27. Temp. 37.9.

um 1 h. p. m. 0,25 Antifebr.

7 h. p. m. P. 82. R. 27. Temp. 38,4.

Subjectivbefinden heute ziemlich gut, Husten und Seitenstechen haben nachgelassen. Die Temp. steigt nicht mehr über 37.7, auch nach Aussetzen des Antifebr. Schweisse traten schon ca. 10 M. nach jedem Pulver auf; auch machte sich am 9. III. eine leichte Cyanose bemerkbar. Die Diurese sank sehr rasch, einmal bis zu 12stündiger Anurie, und blieb auch noch längere Zeit hindurch sehr gering.

Ausserdem wurde das Antifebrin noch angewendet in drei Fällen von croupöser Pneumonie, die keine Anomalien zeigten. Die Tagesgabe überschritt 0,25 nicht. Schweisse fehlten in allen drei Fällen, ebenso Cyanose. In einem Falle bemerkte Patientin ein eigenthümliches leichtes Brennen im Magen und Speiseröhre, das circ. 10 Minuten, nachdem sie das Pulver genommen, begann und ungefähr eine halbe Stunde dauerte. Ferner wurde das Antifebrin noch angewendet bei einem rasch wachsenden Myoma uteri, bei einem ausgedehnten Erysipelas faciei bullosum, bei einem Fall von tuberculöser Pleuropneumonie. Hier fehlten, selbst in extremis, die nächtlichen Schweisse der Phthisiker; auch nach Antifebrin trat kein Schweissausbruch ein. Dann in drei Fällen von schwerer katarrhalischer Pneumonie nach Masern und endlich in einem Fall von ausgedehnter vernachlässigter Lues. Hier liessen die luetischen Kopfschmerzen und Schmerzen an der tibia auf Antifebrin rasch nach. Eine gleichzeitig bestehende Bronchitis veranlasste mich, das Antifebrin mit etwas Morphium, 0,01 auf 0,5 Antifebrin, Mittags und Abends ein halbes Pulver, zu verbinden und leistete mir diese

Kombination besonders auch bei Phthisis pulmonum sehr gute Dienste.

In zweiter Reihe wurde das Antifebrin angewendet analog dem Antipyrin als Ersatzmittel des Natron salicylicum. Es waren dies teils heftig einsetzende, dann aber rasch und günstig verlaufende Fälle, teils chronisch rheumatische Affectionen, bei welchen nur eine mehr oder minder lang andauernde Besserung auf Antifebrin erzielt werden konnte. Ein Fall trat mit besonderer Heftigkeit und Hartnäckigkeit auf, allein bei steter Behandlung mit Antifebrin trat auch hier vollständige Genesung ein.

9. 5. XII. 86. G. J. 37. Patient, der schon früher häufig an Rheumatismus articulorum gelitten, klagt über rheumatische Schmerzen im Hüftgelenk, nach dem Rücken, sowie nach Hoden und Zehen ausstrahlend. Druck auf das Hüftgelenk ist schmerzhaft, nicht so Druck auf den nervus ischiadicus. Temperatur und Puls sind normal.

Patient nahm 3mal tgl. 0,25 Antifebrin und konnte bereits am 9. XII. das Bett verlassen. Die Temperatur war durch das Antifebrin nicht beeinflusst, Urinmenge war etwas gestiegen, Schweisse und Cyanose fehlten. Am 11. XII. ein Recidiv durch langen Aufenthalt im Freien, das durch 2mal tgl. 0,25 bereits am 15. XII. wieder gehoben war.

10. 10. XII. 86. L. K. 48. Patient erkrankte mit heftigen rheumatischen Schmerzen in der rechten Seite, im Kopf und in sämmtlichen Gelenken des rechten Armes. Temperatur und Pulsfrequenz etwas erhöht; Auf 3mal tgl. 0,25 lassen die Schmerzen rasch nach. Pat. verlässt bereits am 13. XII. das Bett; am 17. XII. ist er ganz schmerzfrei. Am ersten und zweiten Tage erfolgte ein leichter Schweissausbruch, später nicht mehr, Cyanose fehlte.

11. 16. XII. 86. M. J. 25 J. Patientin erkrankte nach starker Erkältung am Abend vorher mit Mattigkeit und Kopfweh, wozu nach schlafloser Nacht heftige Schmerzen in beiden Beinen traten, die immer stärker wurden. Beide Beine sind ganz unbeweglich, bei Berühren schmerzhaft, das rechte Bein ist stark geröthet und geschwellt. Dabei Appetitmangel und Schlaflosigkeit. Patientin will früher nie an Gelenkrheumatismus, dagegen lange Zeit an Bleichsucht und Herzklopfen gelitten haben. 7 h. p. m. P. 120. R. 40. Temp. 40.6. 1,0 Antifebrin.

17. XII. 8 h. a. m. P. 100. R. 32. Temp. 38.8. 0,5 Antifebrin.

12 h. m. Temp. 38.8.

8 h. p. m. Temp. 39.5. 1,0 Antifebrin.

Beide Füsse sind etwas beweglich, die Schwellung des rechten Beines hat etwas abgenommen, dagegen treten jetzt Schmerzen im rechten Schultergelenk auf. In der Nacht konnte Pat. etwas schlafen.

18. XII. 8 h. a. m. P. 70. R. 22. Temp. 37.0.

12 h. m. Temp. 37.0. 8. h. p. m. Temp. 38,0. 0.5 Antifebrin.

Sehr rasch nachdem Pat. gestern Abend das Pulver genommen, trat ein heftiger Schweissausbruch ein, nach welchem Pat. die ganze Nacht schlief. Die Schmerzen in beiden Füssen und Schultergelenk haben nachgelassen, doch ist Pat. heute eigentümlich psychisch deprimirt und neigt fortwährend zum Weinen.

19. XII. Pat. schlief in der verflossenen Nacht nur zwei Stunden; auch traten wieder leichte Schmerzen im rechten Fussgelenk auf.

8 h. a. m. 38,5 Temp. P. 64. R. 53.

12 h. m. Temp. 37,1. 8 h. p. m. Temp. 37,4.

Von heute an nimmt Pat. 3mal tgl. 1,0 Natron salicyl.

20. XII. 8 h. a. m. P. 60. R. 21. Temp. 37.3.
12 h. m. Temp. 37,4. 8 h. p. m. Temp. 37.4.

Das Natr. salicyl. verträgt Pat. nicht gut: sie klagt über Brechreiz und Kopfweh; Appetit ist sehr gering.

21. XII. 8 h. a. m. P. 58. R. 22. Temp. 37.0.
12 h. m. Temp. 37.4. 8 h. p. m. 37.0.

Die Schmerzen sind ziemlich geschwunden, doch besteht die Uebligkeit noch fort.

22. XII. 8 h. a. m. P. 57 R. 22 Temp. 36.6.
12 h. m. T. 36.0. 8 h. p. m. T. 36.6.

Subjectivbefinden ziemlich. Da Patientin das Natr. salicyl. nicht mehr annimmt, wird prophylaktisch 3mal tgl. 0.5 Antifebrin gegeben.

23. XII. 8 h. a. m. P. 72. R. 21. T. 37.0.
1 h. m. T. 36.9. 8 h. p. m. T. 36.8.

Die seit 18. XII. bestehende Obstipation durch Sal carolinum factit. gehoben. Appetit hebt sich allmählig. Der Schlaf ist gut.

24. XII. 8 h. a m. P. 58 R. 19 T. 37.1.
12 h. m. T. 37.0. 8 h. p. m. T. 37.1.

25. XII. 8 h. a. m. P. 70 R. 22 T. 37.0.
12 h. m. T. 36.9 8 h. p. m. T. 37.0.

Patientin verlässt heute in der Frühe das Bett, verspürt aber gegen Mittag Frösteln mit Schwindelgefühl. Appetit ist gut. Stuhlgang regelmässig. Von heute an nur Abends 0,5 Antifebrin.

26. XII. 8 h. a. m. P. 72 R. 22 T. 37.1.
12 h m. T. 37.0. 8 h. p. m. T. 37.1.

27. XII. 8 h. a. m. P. 58 R. 22. T. 37.0
12 h. m. T. 37.0. 8 h. p. m. T. 37.1.

Subjectivbefinden heute recht gut; alle Gelenke schmerzlos und frei beweglich. Urin eiweissfrei. Der erste Ton an der Herzspitze war schon bei der ersten Untersuchung etwas unrein, allein ein eigentliches Ge-

räusch fehlte; dieser Befund änderte sich während des ganzen Verlaufs der Affection nicht.

12. 29. I. 87. G. P. 54. Patient erkrankte heute mit stechenden Schmerzen in Rücken und besonders Schulterblatt, die bis in den linken Arm ausstrahlen. Pat. kann sich im Bette nicht bewegen und empfindet besonders beim Athmen heftige Schmerzen. Druck auf das Schultergelenk schmerzhaft, Lungen ganz frei. Pat. nahm 3mal tgl. 0,5 Antifebrin und konnte sich schon am 2. II. wieder ziemlich frei bewegen. Nur bei tiefer Inspiration noch etwas Stechen. Am 3. II. verliess Pat., da alle Beschwerden geschwunden, das Bett; Recidive wurden nicht beobachtet. Schweisse fehlten in diesem Falle vollständig, ebenso Cyanose. Urinmenge nicht verändert.

3. II. 87. Q. J. 29. Seit vierzehn Tagen leidet Patient an spontanen Schmerzen im rechten Ellenbogengelenk, die bei schwerer Arbeit (Pat. ist Bräuknecht) sehr heftig werden und bis zur Schulter und Handwurzel ausstrahlen. Ellenbogengelenk auf Druck schmerzhaft; Schwellung und Röthung desselben fehlen. Puls und Temperatur ist normal. Pat. nimmt Abends 0,5 Antifebr. Darauf lassen bis zum 7. II. die spontanen Schmerzen vollständig nach und nur bei schwerer Arbeit zeigen sich noch Schmerzen, die bis zum 11. II. auf 0,5 Antifebr. am Abend ebenfalls verschwinden. Schweisse fehlten hier, ebenso Cyanose.

13. 3. II. 87. K. M. 45. Patientin, die schon seit mehreren Jahren an Gelenkrheumatismus leidet, hatte vor zwei Jahren eine heftige rheumatische Gelenkaffektion beider Beine, wobei die Schmerzen krampfartig in die Bauch- und Herzgegend ausstrahlten. In letzter Zeit traten hiezu Schmerzen im Unterkiefer, die schon öfters zu Kinnladenkrampf führten.

Status vom 3. II. 87. Patientin, die schon seit

November 1886 bettlägerig ist, ist eine sehr abgemagerte, blasse Frau, welche über Schmerzen in allen Gliedern klagt, besonders in den Beinen, von wo dieselben bis in die Herzgegend ausstrahlen. Ferner klagt sie über Kopfweh und bohrende Schmerzen in Kiefergelenk und Zähnen. Dabei besteht eine ausgesprochene Stenose und Insufficienz der mitralis, der Spitzenstoss ist stark verbreitert und ein schabendes Geräusch an der Herzspitze bei aufgelegter Hand deutlich fühlbar. Schlaf und Appetit sind sehr gering. P. 106. R. 47. Temp. 38. 5. Pat. nimmt 3× tgl. 0,5 Antifebrin. Digitalis wurde vorläufig nicht gegeben, um die Einwirkung des Antifebr. aufs Herz genauer beobachten zu können.

4. II. Nachdem Pat. gestern Abend 0,5 Antifebrin genommen, verspürte sie ein heisses Aufsteigen vom Magen nach dem Halse zu, das aber bald nachliess. Schweiss fehlte und konnte Pat. etwas schlafen. Puls ist kräftiger, 70. Respiration 30. Temp. 38.0. Bis zum 7. II. nimmt Pat. 3× tgl. 0,5 Antifebrin. Schon am 5. II. frühe machte sich eine leichte Cyanose der Wangen bemerkbar, die am folgenden Tag wieder fehlte; dagegen sind die Fingernägel graublau verfärbt. Die Schmerzen lassen immer mehr nach; die Urinmenge steigt von einem halben Liter in 24 Stunden auf einen Liter. Schweisse fehlen, dagegen tritt das leichte Brennen im Magen mehr oder weniger nach jedem Pulver auf. Puls und Respiration sind normal, die Temperatur sinkt am 7. II. auf 36.8 in d. Frühe. Vom 7. II. bis 12. II. nihil.

Das Subjectivbefinden bessert sich immer mehr; die Schmerzen treten nur noch selten auf, ein momentanes Reissen, das rasch wieder verschwindet. Appetit ist gut, Puls, Respiration und Temperatur normal. Cyanose schwindet ganz; Urinmenge steigt bis zu $1^1/_4$

Liter. Der Nachweis des Acetanilids als Phenylacetamidoschwefelsäure gelingt noch am 10. II, am vierten Tage, nachdem Patientin mit dem Mittel ausgesetzt.

Am 11. II. verliess Pat. das Bett und ging viel umher. In der Nacht verspürte sie Kribbeln in beiden Beinen. Pat. nimmt bis zum 16. II. um 12 und 8 h. p. m. 0,5 Antifebrin. Die Schmerzen verschwinden rasch wieder, das Subjectivbefinden hebt sich immer mehr, Patientin bleibt zuletzt den ganzen Tag ausser Bett. Cyanose trat nicht auf. Puls, Respiration und Temperatur bleiben normal. Mitte Juni trat ein Recidiv auf, wobei Patientin in anderweitige Behandlung trat.

14. 11. II. 87. G. W. 43. Patient leidet schon seit seiner Jugend an rheumatischen Affectionen. Seit drei Wochen bemerkt er leichtes Zucken im linken Knie, welches sich am 7. II. zu heftigen Schmerzen mit Schwellung und Röthe des Knies steigert. Besonders schmerzhaft ist Druck auf die Condylen und die Sehnen der ansitzenden Muskeln. Pat. bekam zuerst 0,5 Natr. salicyl. in Pulverform, welches er sofort erbrach, ebenso 5,0 in Lösung am folgenden Tage. Am 11. II. in diesseitige Behandlung getreten, nahm er 2× tägl. 0,5 Antifebrin. Das Pulver wurde gut vertragen, Schweisse traten nicht auf, dagegen ein leichtes Hitzegefühl ungefähr 10 Minuten, nachdem Pat. das Antifebrin zu sich genommen. Die Schwellung des Kniees liess rasch nach, der Knieumfang ging von 36 cm. auf 32 cm. zurück. Urinmenge blieb mit geringen Schwankungen dieselbe. Puls, Respiration, Temperatur von Anfang an normal, wurden durch das Antifebrin nicht beeinflusst. Am 19. II. verliess Pat. zum ersten Mal das Bett und trat schon am 20. II. wieder in Arbeit. Ein Recidiv soll schon nach drei Wochen wieder eingetreten sein.

15. 1. III. 87. M. V. 44. Patientin erkrankte vor einigen Tagen mit heftigen stechenden Schmerzen im rechten Knie- und Sprunggelenk. Druck auf die Condylen und ansitzenden Sehnen ist schmerzhaft, Röthung und Schwellung des Kniees fehlen. Appetit und Schlaf sind sehr gering. Bis zum 4. III. nimmt Pat. 3× tgl. 0,25 Antifebrin. Die Schmerzen lassen dabei rasch nach, das Knie wird wieder ganz frei beweglich. Sofort nach jedem Pulver tritt ein intensiver Schweissausbruch ein, den Pat. sehr angenehm empfindet. Schon am dritten Tage macht sich etwas Cyanose bemerkbar, die lange Zeit bestehen bleibt. Urinmenge von Anfang an gering sinkt auf 250—300 ccm pro die. Am 4. III. ist der rechte Fuss ganz schmerzfrei, dagegen treten jetzt im linken Knie Stechen und Reissen auf. Pat. nimmt bis zum 12. III. Abends 0,5 Antifebrin. Die Schweisse werden geringer, die Diurese steigt auf 750 ccm pro die. Die Schmerzen lassen rasch nach; vom 12. III. an kann sich Pat. wieder ausserhalb des Bettes aufhalten; nur ist das rechte Bein im Knie noch sehr schwach und vom Knie abwärts immer kalt, bleibt auch eigentümlicher Weise bei jedem Schweissausbruch immer trocken und kühl. Bis Ende Juni kein Recidiv beobachtet, doch besteht das Kältegefühl im rechten Unterschenkel noch fort.

16. 10. III. S. W. 58. Patientin erkrankte am 2. III. 87 mit heftigen Schmerzen und Schwellung des rechten Kniees, worauf bald auch das linke Knie ergriffen wurde. Appetit ist sehr gering, die Nächte schlaflos. Die Therapie bestand anfangs im Einwickeln beider Beine in Werg. Vom 10. III. bis 20. III. nahm Pat. 3× tgl. 0,25 Antifebrin. Schweisse treten nicht ein, doch bemerkt Pat. nach jedem Pulver ein leichtes Brennen im Hals. Cyanose fehlt. Patientin kann jetzt gut schlafen, die Schmerzen in den Beinen lassen

vollständig nach, doch besteht noch lange eine gewisse Schwere in den Beinen, so dass Pat. nicht allein gehen kann. Eine gleichzeitig bestehende Herzaffection wurde nicht beeinflusst, ebenso nicht die von Anfang an normale Temperatur.

17. 17. III. H. J. 46. Patient leidet schon seit Jahren an rheumatischen Affectionen, die nach und nach alle Gelenke ergriffen haben. Jetzt klagt Pat. über einen tobenden Kopfschmerz, der in beide Schultern und Arme ausstrahlt, und durch 3× tgl. 1,0 Natr. salicyl. (vom 3. III. an) nicht gehoben wurde. Vom 17. III. an nimmt Pat. um 3 und 8 h. p. m. 0,5 Antifebrin. Die Schmerzen lassen sofort nach, Schweisse fehlen ganz, Appetit und Schlaf ist gut. Allein schon am 26. III. treten wieder allmählig stärker werdende Schmerzen auf, die bald dieses, bald jenes Gelenk ergreifen. Weitere Antifebrindosen von 1,0, zweimal täglich, haben keinen Erfolg, ebensowenig eine energische weitere Salicylbehandlung. Selbst eine spätere elektrische Behandlung schaffte nur vorübergehende Linderung.

18. 18. III. R. Th. 18. Patientin erkrankte am 13. III. mit Mattigkeit und Kopfweh. Am 14. III. Abends trat ein heftiger Schüttelfrost ein, gegen Morgen schlief Patientin ein und fühlte sich am 15. und 16. III. wieder ziemlich wohl. Am 17. III. erneuter Schüttelfrost mit heftigen Schmerzen im linken Bein, die bis zur Scapula ausstrahlen. Das Bein ist stark geschwellt und geröthet, druckempfindlich und ganz unbeweglich. 19. III. Auch im rechten Bein treten heute stechende Schmerzen auf. Puls 93. Resp. 24. Temp. 38,0 (in der Achselhöhle). Patientin nimmt um 12 und 8 h. p. m. 0,25 Antifebrin. Sofort nach dem ersten Pulver tritt heftiger Schweiss aus, doch kann Pat. fast die ganze Nacht schlafen. Am 20. III. haben

die Schmerzen im rechten Bein ganz nachgelassen, die Zehen des linken Beines sind etwas beweglich, dagegen treten jetzt bohrende und reissende Schmerzen im Rücken ein. 7 h. p. m P. 104. R. 24. Temp. 38.3. Hierzu treten am 21. III. noch heftiges Kopfweh und Nackenschmerzen, die auch bei 3× tgl. 0,25 Antifebrin nicht nachlassen.

Vom 23. III. bis 26. III. nimmt Pat. 3× tgl. 0,5 Antifebrin, worauf Anfangs noch einigemal Schweisse und am 24. III. eine leichte Cyanose auftreten, die aber schon am folgenden Tage wieder schwindet. Die Kopf- und Nackenschmerzen, ebenso die Schmerzen in dem etwas flectirten linken Knie lassen rasch nach; die starke Schwellung desselben aber weicht nur sehr langsam und es bleibt noch längere Zeit eine gewisse Schwäche im linken Bein zurück. Am 4. IV. verlässt Patientin zum ersten Mal das Zimmer. Beschwerden ausser einer raschen Ermüdung des linken Beines fehlen. Die Herztöne sind rein, Urin eiweissfrei, Phenylacetamidschwefelsäure nicht mehr in demselben nachweisbar. Recidive kamen bis Ende Juli nicht zur Beobachtung.

19. 5. VI. Th. Cr. 37. Patientin erkrankte am 25. V. mit heftigen Schmerzen im Hüftgelenk, die bis in die Zehen ausstrahlten, jedoch sehr rasch wieder nachliessen, sodass Pat. bereits am 26. V. wieder umhergehen konnte. Am Abend erfolgte ein neuer Anfall. Beide Beine sind dabei stark entzündlich geschwellt, schmerzhaft und unbeweglich. Appetit ist sehr gering, die Nächte schlaflos, Urin spärlich, dunkelrot. Pat. nimmt 2stündlich 1,0 Natr. salicyl., welches sie aber sehr schlecht verträgt. Vom 2. VI. bis 4. VI. bekommt sie 2stündlich 0,3 Lithion salicylicum. Hierbei geht die Schwellung der Beine allerdings etwas zurück, dagegen werden jetzt die Arme ergriffen.

Am 5. VI. tritt Pat. in diesseitige Behandlung. Status vom 5. VI. 87. Pat. hat vor mehreren Jahren an Gelenkrheumatismus gelitten und, wohl in Folge desselben, eine ausgesprochene Mitralinsufficienz. Beide Beine sind ziemlich geschwellt und geröthet. Die Arme, in Flexionsstellung über der Brust contrahirt, sind stark geschwellt und sehr empfindlich. Druck auf Wirbelsäule und Nackenmuskeln ist schmerzhaft, Kopf nur wenig beweglich. 9. h. a. m. Puls klein und weich, 108. Resp. 38. Temp. (in d. Achselhöhle) 39.0. Patient. nimmt um 10. h.a. m. und 3 h. p. m. 0,5 Antifebrin. Gleich nach dem ersten Pulver intensiver Schweiss, nach dem zweiten bedeutend weniger, (später gar nicht mehr.) 8. h. p. m. Puls ist etwas kräftiger 82, Resp. 28. Temp. 37.0.

6. VI. Die Nacht verlief ziemlich gut, beide Beine fast schmerzfrei, in den Armen und Kopf treten blitzartig zuckende Schmerzen auf. 5 h. p. m. P. 88. R. 28. Temp. 37.5. (2× tgl. 0,5 Antifebr.).

7. VI. Das Subjectivbefinden ist heute gut, die Beine sind schmerzfrei und gut beweglich, an den Armen sind die Schmerzen auf die Schultergelenke beschränkt, Kopf- und Rückenschmerzen fehlen. P. 76. R. 19. Temp. 37.2 (in vagina).

Am 8. VI. setzt Patientin mit dem Antifebrin aus und verlässt schon am 9. VI. zum ersten Mal das Bett. Alle Gelenke sind schmerzfrei und gut beweglich. Die Herzaktion ist kräftiger geworden; die Temp. bleibt normal (Messungen in vagina.) Am 15. VI. tritt Pat. ausser Behandlung. Ausser einer raschen Ermüdung beim Gehen fehlen alle Beschwerden.

Zu dem ungemein raschen günstigen Erfolg des Antifebrins in diesem Falle trug wohl der Umstand bei, dass die Affection bereits ihren Höhepunkt erreicht hatte und zum Niedergang neigte.

20. 5. I. 87. F. F. 41. Am 24. und 25. XII. 86

will sich Patientin stark erkältet haben, worauf sie Schmerzen in allen Gliedern verspürte, die jedoch rasch wieder vergingen. Am 3. I. kam ein neuer Anfall. Stat. v. 5. I. 87. Schmerzhaft und unbeweglich sind beide Kniegelenke, das Sprungelenk des rechten Fusses, sämmtliche Gelenke beider Arme.

Kopfdrehen ist sehr schmerzhaft, Kopfnicken unmöglich. Die Hüftgelenke sind ganz frei. Die schmerzhaften Gelenke sind geröthet und geschwellt. Der erste Herzton an der Spitze ist accentuirt, ein Geräusch fehlt. Es besteht eine leichte Cyanose der Wangen und Hände, Fingernägel gräulich-blau, sowie eine ausgedehnte Bronchitis. Bei jedem Hustenstoss empfindet Patientin heftiges Stechen im Rücken.

5 h. p. m. Puls 118. R. 28. Temp. 40.1. (in vagina). Patientin nimmt noch am Abend 0,5 Antifebrin, worauf sofort ein heftiger Schweissausbruch erfolgt, nach dem sich Pat. etwas leichter fühlt. Doch ist diese Erleichterung von kurzer Dauer, wie am folgenden Abend auf 1,0 Antifebrin. Bis zum 10. I. nimmt Pat. nur am Abend 1,0 Antifebrin. Bis etwas nach Mitternacht lassen alle Schmerzen vollständig nach, (Pat. fühlt sich ziemlich wohl), kehren jedoch von 2 Uhr Nachts allmählig wieder, so dass sie am Morgen wieder ihre frühere Intensität erreicht haben. Die vorher profusen Schweisse werden vom 8. I an etwas geringer. Vom 11. I. bis 14. I. nimmt Patientin 3× tgl. 1,0 Antifebrin. Am 12. I. sind die Schmerzen auf das rechte Schultergelenk beschränkt. In der Nacht hat Pat. beängstigende Träume, die sie früher nie gehabt. (Herabfallen von Brücken, Bergen etc.) Am 13. I. macht sich eine eigentümliche Verfärbung des Gesichtes bemerkbar; dasselbe ist gleichsam rotblau unterlegt und mit dickem weissem Puder bedeckt. Die Respiration geht dabei auffallend in die Höhe, während Temp. und Puls nichts

Abnormes darbieten. Die Urinmenge ist auf die Hälfte der Norm gesunken; die Farbe des Urins ist schmutzig rotbraun.

Vom 15. I. bis 19. I. nihil. Es treten rasch wieder Schmerzen in beiden Schultern, in den Fingergelenken und besonders im rechten Daumenballen ein. Die Schmerzen lassen am 18. I. spontan nach, an den Fingern und am Daumenballen löst sich die Haut in grossen Fetzen ab. In der Nacht vom 20. I. treten zuckende rasch vergehende Schmerzen in allen Gelenken auf. Vom 21. bis 25 I. Abends 0,5 Antifebrin. Darnach schwinden alle Gelenkschmerzen; am hartnäckigsten sind die Schmerzen in der rechten Schulter. Schlaf und Appetit ist jetzt gut, Urinmenge steigt zur Norm an; Schweisse treten nicht mehr auf, Cyanose ist fast ganz verschwunden. Auch am rechten Knie löst sich die Haut. Am 15. I. kann Patientin zum ersten Mal das Bett verlassen; die Besserung schreitet rasch vorwärts; ausser einer gewissen Mattigkeit beim Gehen verspürt Patientin keine Beschwerden. Die am ersten Tag beobachtete Unreinheit des ersten Spitzentones ist nicht stärker geworden. Urin eiweissfrei. Phenylacetamidprobe wurde öfters angestellt und gelang einmal noch am fünften Tag nach Aussetzen des Antifebrins. Mit dem 1. II. tritt Pat. ausser Behandlung; Recidive bis Ende Juli nicht beobachtet.

Unser ältestes und vorzüglichstes Antipyreticum, das Chinin, hat ausser seinen rein antipyretischen Wirkungen specifische Wirkung bei Febris intermittens und den intermittirend einsetzenden neuralgischen Schmerzen. Als Specificum bei Malaria wurde es zuerst angewendet, war auch nach der Entdeckung, dass Bacterien die Ursachen des Intermittens sind, unser erstes Specificum überhaupt. Doch ist diese Stellung

in letzterer Zeit etwas erschüttert worden; bei den ganz schweren Formen von Sumpffieber, besonders auf den Südseeinseln hat es sich als unzureichend erwiesen und hat man es, ob mit dauerndem Erfolg ist allerdings noch fraglich, teils durch Arsenik, teils durch Strychnin zu ersetzen versucht. (Wilfr. Powell, Two years on the coasts of New-Zealand). Ob auch bei Malaria das Antifebrin das Chinin zu ersetzen vermöge, bleibt späteren Beobachtungen überlassen; Lépine will in einem Fall sehr günstige Resultate mit Antifebrin erzielt haben; Kahn und Hepp hatten in einem andern Fall ganz negativen Erfolg. Der einzige mir zugängliche Fall, ein junger Neger aus Boston konnte, da direkte Temperaturmessungen nicht möglich, wegen Verdachts auf Simulation nicht weiter beobachtet werden. Dagegen leistete es in einem Fall von ausgesprochener Malaria-Neuralgie vortreffliche Dienste.

Was jedoch seine Wirkung bei den intermittirenden Neuralgien betrifft, so ersetzt das Antifibrin das Chinin vollkommen, übertrifft es sogar noch darin, dass dem Antifebrin die unangenehmen Nebenwirkungen des Chinin's fehlen.

Wie Chinin, so wirkt auch das Antifebrin in wenigen und kleinen Dosen bei leichten und mittelschweren Neuralgien rasch und sicher; bei schweren und veralteten Affectionen wirken beide zuerst günstig, allmählig aber kommen die früheren Schmerzen trotz aller Medication mit wachsender Heftigkeit wieder, bis zuletzt die Wirkung des Chinins und Antifebrins gleich null ist.

21. 6. I. 87. R. H. 25. Patient leidet an heftigen rechtsseitigen Kopfschmerzen, die um 8 h. a. m. beginnen, gegen Mittag stärker werden und gegen Abend wieder abnehmen. Die Nacht ist ganz frei. Während des Anfalls ist das rechte Auge geröthet; Katarrh der

Nase fehlt. Pat. nimmt 4 Tage lang um $7^1/_2$ a. m. 1,0 Antifebrin. Schon am ersten Tage lassen die Schmerzen bald nach, am zweiten begann der Anfall erst um 9 Uhr Früh und endete sehr früh. Am 8. I. hatte Pat. nur ein leichtes Gefühl von Druck im Kopf, das aber ebenfalls am folgenden Tage fehlte. Recidive traten bis Ende Juli nicht auf.

22. 14. I. H. M. 23. Seit September 1886 leidet Patientin an linksseitigem Kopfweh. In der letzten Zeit sind die Anfälle heftiger geworden; sie beginnen um Mitternacht, erreichen gegen Morgen ihren Höhepunkt und lassen gegen Abend wieder nach. Am Nachmittag tritt dazu oft Reissen in den Beinen. Um 2 und 8 h. p. m. nimmt Pat. 0,5 Antifebrin; der Anfall setzte erst am Morgen ein und endete am Nachmittag. Am 16. I. trat nur am Vormittag leichtes Kopfweh ein, der Nachmittag war ganz frei; die Schmerzen in den Beinen fehlten. Am 17. I. nur um Mittag leichtes Kopfweh. Am 18. I. am Abend 1,0 Antifebrin. Die Schmerzen setzen ganz aus. Bis Ostern kam kein Rückfall zur Beobachtung.

23. 15. I. Br. J. 44. Patient leidet an Lues mit heftigen Kopfschmerzen, die jeden Abend, sobald sich Pat. zu Bette legt, eintreten und mehrere Stunden lang anhalten. Auch hier leistete Antifebrin gute Dienste. Nachdem Pat. an drei aufeinanderfolgenden Abenden je 1,0 Antifebrin genommen, waren die Beschwerden vollständig geschwunden, traten jedoch nach circa 14 Tagen wieder auf und verschwanden erst wieder nach längerer Jodkali-Behandlung.

24. 20. II. K. M. 37. Naturalist. Nachdem Patient schon im Sommer 1885 im Kaukasus an Sumpffieber gelitten, wurde er nach längerem Aufenthalt im Taurus im Sommer 1886 zu Tarsus von Malaria befallen und lag einige Wochen schwer darnieder. Mit Betreten des

Schiffes hörten die Fieberanfälle sofort auf. Nach mancherlei Beschwerden während des Winters, traten Anfangs Februar circumscripte Schmerzen am linken oberen Augenrand auf, die etwas hinter das Ohr und bis in die Scheitelgegeud ausstrahlen. Das Auge ist zur Zeit des Anfalls geröthet und hat Pat. das Gefühl starken Druckes in demselben. Gleichzeitig verspürt Pat. einen Druck und leichtes Stechen in der Milzgegend. Milz ist deutlich palpabel und ziemlich vergrössert. Die Anfälle beginnen ohne Prodrome um 5 h. p. m. und dauern bis Mitternacht. Vom 20. II. an nimmt Pat. tägl. um $^1/_2 5$ und $^1/_2 9$ p. m. 0,5 Antifebrin; schon am 22. II. sind die Schmerzen bedeutend geringer; vom 23. II. blieben die Anfälle ganz aus, traten auch während des Sommeraufenthaltes in den Hochgebirgen Centralspaniens nicht mehr auf.

25. 6. III. O. K. 56. Ausgesprochene Trigeminus-Neuralgie mit allen Begleiterscheinungen, Erbrechen, Lichtscheue, Appetitmangel, Empfindlichkeit der Stirn gegen Wind und Kälte. Die Anfälle begannen schon mit dem 25. Jahre, wurden aber in den letzten Jahren immer häufiger und heftiger, sodass jetzt in jeder Woche ein Anfall, manchmal deren zwei auftreten. Dieselben beginnen in der Frühe und dauern bis zum nächsten Morgen. Bei sehr heftigen Anfällen hat Patientin das Gefühl, als ob ihr Eis auf dem Scheitel liege und fällt ihr das Sprechen schwer. Am Tage nach dem Anfalle ist Pat. so schwach, dass sie das Bett nicht verlassen kann. Pat. nimmt bei Beginn des Anfalls und um 12 h. 0,5 Antifebrin; es trat zwar eine Linderung ein, doch hielt dieselbe nicht lange an; ebensowenig bei Dosen von 1,0. Am 27. V. wurde ein neuer Versuch gemacht. Pat. nimmt bis zum 1. VI. 3 mal tägl. 0,25 Antifebrin. Trotzdem trat an diesem Tage ein Anfall ein, der allerdings nicht so heftig

war als die früheren. Pat. konnte schon am Abend das Bett verlassen und am folgenden Tag bereits ausgehen. Ebenso ging es am 5. VI. Dagegen liess bei einem Anfall am 12. VI. das Antifebrin ganz im Stich, nur das sonst so lästige Erbrechen trat nicht mehr ein. Ein Versuch mit Chinin musste unterbleiben, da Pat. früher sehr viel Chinin ohne Erfolg genommen und dasselbe nicht mehr nehmen mag.

26. 17. III. M. B. 22. Patientin hat seit 14 Tagen beim Aufstehen morgens Schmerzen auf der rechten Kopfseite, die bis zum Nachmittag dauern; manchmal tritt gegen Abend ein zweiter kurzer Anfall ein. Bei starken Anfällen Brechreiz. Pat. nimmt um 7 h. a. m. und 2 h. p. m. 0,5 Antifebrin. Der Anfall liess darauf rasch nach; der 21. III. war ganz schmerzfrei; selbst eine leichte Benommenheit des Kopfes, die früher öfters aufgetreten, blieb aus. Recidive bis Ende Juli nicht beobachtet.

27. 22. III. Sch. E. 46. Patientin leidet seit ihrer Jugend an Kopfschmerzen, die anfallsweise auftreten und früher auf die rechte Stirnhälfte beschränkt, jetzt auch die linke Stirnhälfte, die Scheitelgegend und das Hinterhaupt ergreifen. Die Anfälle beginnen am Morgen, steigen gegen Mittag an und lassen Abends wieder nach. Dabei treten alle Symptome einer schweren Trigenimus-Neuralgie auf.

Von 22. III. bis 24. III. nimmt Pat. um 8 und 12 h. a. m. 0,5 Antifebrin. Die erleichternde Wirkung ist gering, statt der bohrenden und reissenden Schmerzen hat Pat. das Gefühl von Druck und Schwere im Kopfe. Bis zum 29. III. nur morgens 0,5 Antifebrin. Der erste Tag verlief ganz schmerzfrei, am folgenden trat der Anfall erst um 11 Uhr Früh ein, am 27. III. erst am Abend ein leichter Anfall, am 28. und 29. III. die Anfälle wieder in der Frühe beginnend und bis zum

Abend dauernd. Vom 30. III. ab 3 mal tgl. 0,25 Antifebrin. Der folgende Tag war ganz frei, Patientin konnte ausgehen und arbeiten; allein am Tag darauf begann der Anfall schon um 6 Uhr Früh. Ebenso wenig hatten Dosen von 3× tgl. 0,5 und 2× tgl. 1,0 Antifebrin dauernden Erfolg. Eine später eingeleitete Chininbehandlung, beginnend mit 3× tgl. 0,25 und steigend bis zu 3× tgl. 1,0 Chin. sulf. hatte ebenfalls nur vorübergehenden Erfolg; am besten bewährte sich der farad. Strom; doch setzte Pat. hiermit aus, so traten schon am dritten Tage die Anfälle in alter Heftigkeit wieder ein.

Zu Anfang verspürte Pat. nach jedem Pulver ein leichtes Brennen, das jedoch bald nachliess. Schweisse und Cyanose fehlten hier ganz.

28. 23. III. H A. 26. Seit fünf Tagen verspürt Patientin in der rechten regio supraorbitalis reissende und zuckende Schmerzen, die um $7^1/_2$ Früh beginnen und bis 1 oder 2 Uhr Nachmittags dauern; dabei ist das Auge leicht geröthet, die Austrittstelle des ram. supraorbit. druckempfindlich. Pat nimmt um 7 Uhr Früh 0,5 Antifebrin. Am 24. III. wenig Erleichterung, am 25. und 26. III nur leichtes Druckgefühl im Kopf. Vom 27. III. kein neuer Anfall mehr.

29. 28. III. A. B. 53. Seit ungefähr 14 Tagen leidet Patientin an heftigen Schmerzen am rechten Bein, dem Verlauf des nerv. ischiadicus entsprechend, die anfallsweise auftretend um 10 Uhr Abends beginnen und bis zum Morgen dauern. Zu Anfang jeden Anfalls profuser Schweiss und Hitzegefühl, das sonst fehlt. Auch in der anfallsfreien Zeit kann Patientin das Bett nicht verlassen. Pat. nimmt um 9 Uhr Abends 0,5 Antifebrin. Darauf macht sich bald eine Besserung bemerkbar, sodass Pat. jetzt öfters am Tage das Bett verlassen kann. Vom 8. IV. ab Abends 1,0 Antifebr.

Bis zum 15. IV. sind die Anfälle ganz geschwunden, Patientin nimmt ihre Arbeit wieder auf. Die Schweisse wurden auf Antifebrin etwas stärker, Cyanose trat nicht ein.

30. 13. IV. M. M. 53. Patientin klagt über starke Schmerzen; die von der Wirbelsäule ausgehend bis zur Inguinalgegend ausstrahlen; redet Patientin viel, so werden die Schmerzen stärker. Wirbel auf Druck oder Klopfen nicht empfindlich, ebenso nicht das Abdomen; menses normal. Die Schmerzen treten anfallsweise auf, täglich beginnend um 8 Uhr Abends und bis zum Morgen dauernd. Bei Tage kann Patientin das Bett verlassen. Nachdem Pat. um 5 und $7^1/_2$ p. m. 0,5 Antifebrin genommen, lassen die Schmerzen vollständig nach, sie kann während der ganzen Nacht schlafen, Recidive bleiben aus.

31. 9. V. B. J. 42. Seit vier Jahren leidet Patientin an einseitigen Kopfschmerzen, dem ramus supra- und infra-orbitalis dexter entsprechend; dazu gesellen sich in letzter Zeit Schmerzen auf der linken Stirnhälfte und am Hinterhaupt. Die Anfälle beginnen um Mitternacht und dauern bis zum Morgen. Dabei kann Pat. nicht im Bette liegen, sondern muss umhergehen; menses ohne Einfluss. Vom 9. V. bis 13 V. Abends um 9 Uhr 0,5 Antifebrin. Die Anfälle lassen sofort nach; erst gegen Morgen tritt ein leichtes Druckgefühl im Kopf auf, das aber regelmässig jeden Morgen eintritt und auch bei 0,25 Antifebrin, genommen um $5^1/_2$ Uhr Früh, bis zum 19. V. nicht verschwindet. Vom 19. V. nihil. Die Anfälle bleiben aus; das leichte Gefühl von Schwere verschwindet nicht. Am 28. und 29. V. ein starker Anfall in der Nacht, die durch 0,5 Antifebrin, sofort genommen, nicht gehoben wurden; erst nachdem Pat. an 3 Abenden 1,0 Antifebrin ge-

nommen, trat vollständige Heilung ein, selbst die leichte Benommenheit am Morgen fehlt.

32. 15. V. F. Cr. 35. Im Januar dieses Jahres litt Patientin 14 Tage lang an linksseitigen Kopfschmerzen, die spontan wieder vergingen. Seit 15. V. wieder stechende Schmerzen in der linken reg. supraorbit, die in der Frühe beginnen und bis zum Abend andauern. Während eines solchen Anfalles ist das Auge geröthet und thränt; kalte Umschläge wurden nicht vertragen. Pat. nimmt um 6 und 10 h. a. m. 0,25 Antifebrin; schon der 18. V. ist ganz schmerzfrei und tritt auch fernerhin kein neuer Anfall auf.

33. 23. V. R. K. 20. Seit ungefähr 14 Tagen leidet Patientin an starken Schmerzen in der reg. supraorbit. dextr., die anfallsweise auftreten, in der Frühe beginnen, gegen Mittag ansteigen und gegen Abend wieder nachlassen. Die Nacht verläuft dann schmerzfrei. Die Austrittstelle des ram. supraorbit dextr. ist druckempfindlich. Vom 24.—27. V. um 7 Uhr früh 0,5 Antifebr. Die Schmerzen lassen am 24. schon um 10 Uhr a. m. nach; am 25. V. nur noch leichtes Druckgefühl, der 26. und 27. verlaufen ganz schmerzfrei. Recidive wurden nicht beobachtet.

34. 25. V. H. K. 25. Patientin, die schon seit ihrem 18. Jahre an Kopfweh zu leiden angiebt, klagt seit Februar dieses Jahres über Schmerzen, die vom zweiten dens praemolaris des linken Unterkiefers ausgehen und in die reg. supra- und infra-orbitalis ausstrahlen. Die Schmerzanfälle beginnen in der Frühe und dauern bis zum Mittag. Pat. nimmt bei Beginn des Anfalls und um 8 Uhr früh 0,25 Antifebr. Die Anfälle lassen sofort nach, es treten nur noch rasch vorübergehende zuckende Schmerzen in der linken Gesichtshälfte auf, die bis zum 30. V. ebenfalls verschwinden. Am 4. VI. ein leichter Rückfall, der durch

eine sofortige Dosis von 0,5 Antifebr. koupirt wird Seitdem kein neuer Rückfall.

35. 14. VI. Sch. Th. 28. Seit ungefähr 12 Tagen leidet Patientin an heftigen Schmerzen in d. reg. supra-orbital. sinistra, welche in der Frühe beginnen und bis Mitternacht andauern. Während dieser Zeit besteht Aversion gegen jegliches Essen; am leichtesten fühlt sich Pat. im verdunkelten Zimmer. Kalte Umschläge werden gar nicht vertragen. Gleichzeitig besteht eine hochgradige Anaemie. Patientin nimmt bei Beginn des Anfalls sofort 1,0 Antifebrin, worauf die Anfälle sofort nachlassen und Pat. bereits am 19. VI. ihre Arbeit wieder aufnehmen konnte. Abgesehen von einer leichten Cyanose traten keinerlei Beschwerden infolge der Medication auf; Schweisse fehlten vollständig.

36. 15. VI. L. A. 40. Patientin, die früher nie an Kopfschmerzen gelitten, erkrankte am 8. VI, mit bohrenden und reissenden Schmerzen in der regio infra- und supra-orbitalis, die geröthet und druckempfindlich ist. Die Anfälle beginnen um 9 Uhr früh und dauern bis zum Mittag. Dabei muss Patientin das Bett hüten; der Appetit fehlt auch in der anfallsfreien Zeit. Bewegung in freier Luft ruft selbst bei warmem windstillem Wetter sofort einen neuen Anfall hervor. Am 11. VI. trat nach 4stündiger Pause um 5 Uhr Nachmittags ein neuer Anfall ein, der bis 9 Uhr Abends anhielt. Ebenso ist es am 12. VI. doch vergeht der zweite Anfall auf eine einmalige Dosis von 0,2 Antifebrin. Am 13. beginnt der Anfall schon um 6 Uhr früh, verschwindet auf eine Dosis von 0,2 Antifebr. setzt aber um 9 Uhr früh wieder ein; auch der Anfall um 5 h. p. m. tritt trotz 0,2 Antifeb. ein; ebenso am 14. und 15. V. Am 16. V. um $^1/_2$9 und 12 h. p. m. 0,25 Antifebr. Der Nachmittag-Anfall fällt hierauf weg; am Morgen tritt nur noch ein leichter Anfall auf.

Vom 19. VI. an um 6 h. a m. und 1 h. p. m. Antifebrin. Die Anfälle lassen bis auf ein leichtes Druckgefühl im Auge ganz nach; auch dieses schwindet nach mehreren Dosen von 1,0 Antifebr. Von Anfang an trat nach jedem Pulver starkes Hitzgefühl und Schweiss auf, die erst zuletzt etwas nachliessen. Cyanose fehlte.

In vierter Reihe wurde das Antifebrin angewendet als schmerzstillendes Mittel bei Tabes dorsalis zuerst von Lépine. Nach ihm wandte es Dr. G. Fischer bei zehn Kranken in achtzig bis neunzig Einzelversuchen an und waren hierbei die Resultate hocherfreulich. Die günstige Wirkung trat ein $^1/_2$ bis 3 Stunden, nachdem Pat. das Antifebrin genommen. Meist genügte eine einmalige Dosis von 0,5 gr. 0,75 wirkten fast sicher. Die Dosis von 1,0 pro die wurde nicht überschritten, ausgenommen den einzigen Fall mit ungünstigem Erfolg, wobei in einem 22stündigen Anfall 2,0 allmählig genommen ohne Wirkung blieben. Nur einmal wurde ein Anfall von Schwäche beobachtet. In einer Versuchsreihe von 63 Tagen wurden 36,5 gr. ohne schlimme Folgen gegeben. Die Dauer der Erleichterung betrug 6—10 Stunden Besonders günstig war der Einfluss des Antifebrins auf die sog. Krisen der Tabetiker, anfallsweise auftretende Innervationsstörungen innerer Organe mit Secretionsanomalien und spastischen Erscheinungen. Bei diesen Krisen war Morphium und galvan. Behandlung ohne Erfolg. Auch in dosi refracta längere Zeit fortgenommen hatte es gute Wirkung bei chronischem Gürtelgefühl und bei Pleuritis, weniger jedoch bei Pruritus senilis.

Leider war es mir nicht möglich, auch in dieser Richtung genaue Versuche anzustellen. In einem Fall von Tabes dorsalis hatte es eine einmalige sehr gute Wirkung; weitere Versuche mussten wegen gleichzeit-

iger elektrischer Behandlung des Patienten aufgegeben werden.

In einem andern Fall, wobei Patient über heftige lancinirende Schmerzen klagte, die vom Rückenmark ausgehend in die Inguinalgegend ausstrahlen, wurde vom 20—24. VI. Morgens und Abends 0,5 Antifebrin gegeben. Am 20. hörten die Anfälle sofort auf, der 21. war ganz schmerzfrei, am 22. trat gegen Abend ein Anfall auf, am 23. in der Frühe und am Abend, am 24. mit wenig Unterbrechungen den ganzen Tag. Weitere Dosen von 2 × 1,0 pr. die hatten keinen Erfolg.

Endlich wurde das Antifebrin noch angewendet bei Epilepsie, znerst von Dujardin Beaumetz in einem Fall mit günstigem Erfolg. Im Anschluss hieran wurden auf der Klinik des Herrn Prof. Jolly in Strassburg von D. A. Salm eine Reihe von Versuchen an 11 Fällen von Epilepsie mit Antifebrin gemacht, die ein ganz negatives Resultat lieferten. In keinem Falle haben die Anfälle aufgehört oder eine nennenswerte Verminderung erfahren. Die bei einzelnen eintretende Abnahme der Zahl der Anfälle ist auf Rechnung der bei Epileptikern gewöhnlich vorkommenden Schwankungen zu setzen und wird vollkommen aufgewogen durch die bei anderen aufgetretene Vermehrung der Anfälle.

Fassen wir nun die einzelnen Wirkungen des Antifebrins zusammen, so ergeben sich folgende Resultate:

Die antipyetische Wirkung des Antifebrins beginnt circa $^1/_2$ bis 1 Stunde nach der Darreichung des Mittels, erreicht ihre höchste Wirkung in 4—6 Stunden und sinkt dann langsam wieder ab, sodass nach circa 8—10 Stunden die frühere Temperatur wieder erreicht wird. Je heftiger der krankhafte Process, um so weniger nachhaltig ist die günstige Wirkung des Anti-

febrins. Im Allgemeinen sind einzelne grössere Dosen wirkungsvoller und nachhaltiger als öfter wiederholte kleinere Dosen, ausgenommen die subakut verlaufenden Fälle von Gelenkrheumatismus, wobei sich mir öftere kleinere Dosen (3 × tgl. 0,25 oder 3 × tgl. 0,5 gr.) günstiger in ihrer Wirkung erwiesen haben als einzelne grosse Dosen.

Soll das Antifebrin als Antipyreticum wirken, so genügt in leichteren Fällen 0,25, in schweren 0,5 gr. pro dosi; 1,0 pro die wird man kaum überschreiten müssen. Bei Rheum. artic. bedarf man etwas grösserer Dosen. Doch wird man auch hier 2,0 pro die nicht überschreiten, da auch mit grösseren Dosen grössere Wirkungen nicht erzwungen werden. Bei neuralgischen Anfällen bewährt sich am besten eine einmalige grössere Dosis kurz vor Beginn des Anfalls, unterstützt durch eine kleinere Dosis in Mitten oder gegen Ende des Anfalls. Riese stieg bis zu 6,0 gr. pro die, wohl nur um die Maximaldosis zu bestimmen; nach Thierversuchen, die er anstellte, würde dieselbe für den Menschen bei 20 – 30 gr. pro die liegen, eine Zahl, die ich für zu hoch gegriffen halte, da das Verhältniss der ausgeschiedenen Schwefelsäure, wonach sich die toxische Wirkung des Antifebrins berechnet, bei Versuchstier und Mensch nicht in solchem Masse zu Gunsten des Menschen verschieden ist.

Hand in Hand mit der antipyretischen Wirkung des Antifebrins geht eine Verminderung der Pulsfrequenz mit Zunahme der Spannung.

Was die häufigste Begleiterscheinung der Antifebrinmedication, die Schweisse, anbelangt, so sind dieselben rein individuell und unabhängig von der gegebenen Menge Antifebrin. In einigen Fällen scheint eine Angewöhnung stattzufinden, die Schweisse lassen bald nach; in anderen Fällen, doch nur in wenigen,

dauern die Schweissausbrüche bis zum Aussetzen des Mittels. In einem Falle von hochgradiger tuberkulöser Pleuritis trat nach mehrmaligen Dosen von 1,0 pr. die keine Spur von Schweiss auf; in einem anderen Fall, bei Supraorbital-Neuralgie tritt schon auf einmalige Dosis von 0,2 ein profuser Schweissausbruch ein. Unangenehm wurden diese Schweisse in den von mir beobachteten Fällen nicht empfunden, ausgenommen Fall 11, wobei Patientin durch denselben sehr geschwächt wurde; doch hätte dieser Schweissausbruch bei jedem anderen Antipyreticum auch eintreten können, da bei Phthis. pulm. in extremis solche Störungen nicht selten sind.

Direkt abhängig von den Schweissen ist auch die Urinausscheidung. Fehlen die Schweisse, so bleibt auch die Urinmenge die gleiche, steigt sogar mit vermehrter Pulsspannung und Besserung des Allgemeinbefindens. Bei starken Schweissen kann die Urinmenge bis zur Hälfte der Norm herabsinken. In diesen Fällen ist auch der Harn rotbraun, etwas trübe, bei fehlenden Schweissen hell und klar. Die von Dr. Eisenhart in $^1/_5$ seiner Fälle (5–6) beobachtete hellmoosgrüne Färbung des Urins, schwankend zwischen Icterus- und Karbol-Harn, ist wohl nicht, wie er meint, auf einen aus dem Antifebrin entstehenden Farbstoff zurückzuführen, sondern, wie schon lange Jaffe und nach ihm Esoff und Disqué gezeigt haben, auf ein Derivat des Bilirubins, das Urobilin, das gerade bei Antifebrinbehandlung besonders häufig ist. Es tritt nämlich bei manchen Harnen Fieberkranker, aber auch bei Gesunden, einige Stunden nach dem Stehen im Harn eine hellgrüne Färbung auf, von dem aus Bilirubin entweder durch Oxydation an der Luft oder Spaltung entstehenden Urobilin herrührend, das durch Extrahiren mit dem halben Volum Aether im Spectroscop

leicht nachweisbar ist. Es findet sich der charakteristische Absorptionsstreifen neben der Linie F.

Die gleichfalls ziemlich häufig beobachtete Cyanose tritt meist erst nach längerem Antifebringebrauch auf, verschwindet nach Aussetzen des Mittels wieder und rührt nach Lépine höchst wahrscheinlich von einer Ansammlung von Methaemoglobin im Blute her, nicht von Herzschwäche und Stase in der Peripherie. Fröste sind bei Acetanilid selten und kommen nur bei wiederansteigender Temperatur vor. Ich selbst konnte keinen derartigen Fall beobachten. Erbrechen nach Antifebrindarreichung beobachtete ich einmal bei Pleuritis exsudativa. Diarrhoe nach Antifebrin konnte ich nicht beobachten. Erbrechen wurde ferner beobachtet in einem Fall von Typhus (Heinzelmann) und Erysipelas (Eisenhart).

Collaps wurde nach Antifebrin zweimal beobachtet von Riese nach Dosen von 0,5 und 0,75. Exanthem ist zweifelhaft; wenn vorhanden, ist es wohl eher auf Rechnung der Schweisse zu setzen.

Nach Kahn und Hepp hat das Antifebrin keinen Einfluss auf die Temperatur normaler Tiere, während nach Herczel bei Einführen von 1,0 – 1,5 Antifebrin in den Magen bei Tieren von 0,6 – 0,8 kg., die Temperatur derselben um 2—3° C. sank.

Die Reflexe sind nach 30—50 Minut. etwas abgeschwächt, es tritt eine mässige Analgesie ein, stärker an dem Hinter- als dem Vorderkörper. Die Thiere werden matt, erholen sich aber in 8—12 Stunden vollständig.

Wird das Antifebrin subcutan in wässriger Lösung injicirt, so sind die Symptome schwerer. Schon nach 20 – 30 Minuten sind die Reflexe abgeschwächt, es tritt Zittern im Hinterkörper auf, das in Schüttelbewegungen ausartet und sich über den ganzen Körper ver-

breitet. Die Respiration wird oberflächlich, frequent; 90 Min. nach der Injection sind alle Reflexe erloschen; die Temp. sinkt um 8—10°C. In 10—12 Stunden erholt sich das Thier vollständig. Die Temperatur bleibt die nächsten zwei Tage um 1,0—1,5 herabgesetzt.

Es wäre nun von Interesse, das weitere Verhalten des Antifebrins oder Acetanilids im Organismus und die Art der Ausscheidung in faeces und Urin kennen zu lernen. Wir wissen, dass alle Verbindungen der aromatischen Reihe, denen das Acetanilid angehört, der Zersetzung im Organismus grossen Widerstand entgegensetzen und entweder ganz unzersetzt oder so wenig verändert ausgeschieden werden, dass man sie im Harn leicht erkennen kann — im Gegensatz zu den Verbindungen der Fettreihe, welche einer raschen und tiefgreifenden Veränderung im Organismus unterliegen. Wir wissen ferner, dass alle aromatischen Verbindungen ausgeschieden werden entweder als Aetherschwefelsäuren oder als Glycocollverbindungen aromatischer Körper oder in Verbindung mit Glycuronsäure oder endlich unverbunden wie Cumarin, Hydroparacumarsäure, Paroxyphenylessigsäure u. a. m. Für Phenol und seine Derivate ist nun der Nachweis geliefert, dass dieselben gebunden an Schwefelsäure als sog. Aetherschwefelsäuren ausgeschieden werden. Die Schwefelsäure, an welche dieselben gebunden sind, ist nur zum kleineren Teil von ihnen beansprucht; der grössere Teil derselben wird in Verbindung mit Alkalien und alkal. Erden im Urin ausgeschieden. Ihr Verhältniss im normalen Harn für 100 ccm. desselben ist:

H_2SO_4 in Sulfaten od. A.	H_2SO_4 in gepaarten Verbindungen od. B.
3,9629	0,147.
2,060	0,121.

Nimmt nun aus irgend welchen Ursachen (Medi-

cation) die Menge der Phenole im Körper zu, so nimmt A in demselben Verhältniss ab, als B zunimmt. Ist A gleich O, d. h. ist alle disponible Schwefelsäure von den Phenolen in Beschlag genommen, so beginnt erst die giftige Wirkung der Phenole und folgt hieraus, dass bei Vergiftung mit Karbol, Anilin, ev. Acetanilid sofort Alcalisulfate (Karlsbader Salz) in grösserer Menge eingeführt werden müssen, um die überschüssigen Phenolen zu binden.

Ebenso wie die Phenole verhalten sich die Amidobasen der aromat. Reihe, wobei die Amidogruppe der Basen unverändert in die Aetherschwefelsäure mit übertritt. Wir finden demnach bei Einführen von Anilin $C_6H_5NH_2$, dass dasselbe als Phenylamidoschwefelsäure $C_6H_5NH_2\text{-}O\text{-}SO_2OH$ ausgeschieden wird[1]).

Mit dem Anilin sind wir zu dem für uns hier wichtigsten Derivat desselben, dem Acetanilid $C_6H_5NHCH_3CO$ gekommen und erübrigt es, bevor wir sein Verhalten im Organismus näher betrachten, einige allgemeine Bemerkungen über dasselbe hier einzuschalten.

Das Acetanilid ist ein schon lange bekannter chem. Körper, welcher bei der Darstellung der Mono- und Di- substitutionsproducte des Anilins vielfach verwendet wird. Man stellt es dar, indem man Acetanilin im Rückflusskühler mit Eisessig erhitzt und das Destillat, eine feste, weisse Masse aus heissem Wasser umkristallisirt.

$$C_6H_5NH_2CH_3COOH = C_6H_5NHCH_3CO + H_2O.$$

Es bildet feine, weisse Blättchen, ohne Geschmack und Geruch, die erst beim Zerreiben einen leicht brennenden, bitterlich-herben Geschmack auf der Zunge verursachen. Es schmilzt bei 114°, siedet unverändert

[1]) Schmiedeberg, Archiv für experiment. Path. B. VIII. S. 11

bei 295°; in kaltem Wasser ist es fast unlöslich (1—160), leichter in warmem (1—25), sehr leicht löslich in Alcohol und alkoholhaltigen Flüssigkeiten z. B. Wein. Es besitzt weder saure noch basige Eigenschaften und ist gegen die meisten Reagentien sehr widerstandsfähig.

Wir haben oben gezeigt, dass das Acetanilid als Derivat des Anilins analog dem Phenol an Schwefelsäure gebunden als Aetherschwefelsäure ausgeschieden wird. Dass dies wirklich so ist, lässt sich für das Acetanilid speziell leicht nachweisen. Würde es unverändert ausgeschieden, so müsste es nach Kochen des Harnes mit Salzsäure, wobei Acetanilid in Anilin und Essigsäure zerfällt, die Reactionen des Anilins geben. Würde es nach Zersetzung im Körper als Anilin ausgeschieden, so müsste dieses direkt im Harn nachweisbar sein. Beides ist nicht der Fall. Selbst bei der genauesten Probe nach Prof. Ehrlich — man destillirt den Harn mit etwas Kairinlösung und verdünnter Salzsäure, wobei bei Anwesenheit von Anilin das Destillat prachtvoll blau wird — lässt sich keine Spur von Anilin nachweisen. Wird dagegen das Acetanilid an Schwefelsäure gebunden im Harn ausgeschieden, so muss beim Erhitzen desselben mit stärkeren Mineralsäuren die Verbindung, in welcher das Acetanilid im Harn enthalten ist, zerfallen in Anilin oder ein Oxydationsproduct desselben, und Schwefelsäure. Kocht man nun den Urin mit conc. Salzsäure, neutralisirt mit Soda, schüttelt mit Aether aus, und nimmt nach Verdunsten des Aethers den Rückstand mit salzsäurehaltigem Wasser auf, so gibt diese Flüssigkeit keine deutliche Anilinreaction, es wird also das Acetanilid nicht als Anilinschwefelsäure ausgeschieden. Setzt man dagegen dem Aetherextract etwas Phenol zu und oxidirt mit Eisenchlorid, so erhält man eine rote, nach

Zusatz von Ammoniak eine prachtvoll blaue Reaction. Das Anilin im Acetanilid wurde also als Oxyd ausgeschieden und zwar in der Para-stellung oxydirt, als Para-amidophenol, denn diese Verbindung, mit Phenol zu gleichen Molecülen gemischt und oxydirt, gibt Indophenol[1]), in saurer Lösung und Alcohol rot, in alkalischer Lösung blau.

Das Aetherextract des nicht mit conc. Salzsäure gekochten Harns gibt diese Reaktion nicht.

Es wird also das Acetanilid ausgeschieden als Paraamidophenolschwefelsäure

$$OH\text{-}SO_2\text{-}O\text{-}C_6H_4NH_2.$$

Ein einfacherer Nachweis der Paraamidophenolschwefelsäure nach Antifebrindarreichung ist folgender: Zur Harnprobe setzt man ca. $^1/_4$ des Volums conc. Salzsäure und kocht mehrere Minuten lang. Nach dem Erkalten setzt man hierzu einige ccm. einer 3% Carbollösung, oxydirt mit einem Tropfen Eisenchlorid (oder Chromsäure) so erhält man eine rote Färbung. Neutralisirt man mit Ammoniak, so entsteht zuerst oben ein blauer Ring; lässt man stehen, so wird die ganze Probe prachtvoll blau.

Bei längerer Antifebrindarreichung nehmen auch die Alcalisulfate gegenüber der an Paraamidophenol gebundenen Schwefelsäure sehr ab. Dr. Müller bestimmte in einem Falle das Verhältniss der ersteren zu letzterer wie 0,00475 zu 0,0761 gr. auf 100 ccm. Urin.

Zum Schluss möchte ich noch einen von Dr. F. Müller beobachteten Fall von Anilinvergiftung hier anführen, weil bei event. Antifebrinvergiftung die Symptome dieselben sein würden.

---

[1]) Richter, Chemie der Kohlenstoffverbindungen, 4. Aufl. S. 654.

Patientin beobachtete in diesem Falle eine bewegungslose Lage, die Augen waren offen, Pupillen ziemlich enge, reaktionslos. Die Extremitäten fielen beim Erheben schlaff zurück; Respiration von normaler Frequenz, mühsam und rasselnd. Puls wechselnd, bald gross und gut gespannt, bald klein und fadenförmig. Haut und Schleimhäute cyanotisch, besonders das Gesicht und die Nagelglieder. Mundschleimhaut graublau. Haut feucht und kalt. Krämpfe fehlten vollständig.

Das Blut war chokoladefarben, beide Oxyphaemoglobinstreifen vorhanden, ausserdem ein verwaschener Absorptionsstreifen zwischen Grün und Blau. Beim Schütteln des Blutes mit Luft änderte sich das spectroskopische Bild nicht; beim Versetzen mit Schwefelammonium dagegen schwanden alle Streifen und es trat das breite verwaschene Band des reduzirten Hämoglobins auf. Daher rührte wohl auch die schmutzigbraune Farbe des Blutes und z. T. die Cyanose. Der Harn war klar, braunrot, von geringer Menge; in demselben keine Spur von Eiweiss oder Blutfarbstoff. Zucker war durch die Gährungsprobe nicht nachweisbar, dagegen wurde Fehling's Lösung mit gelbrotem Niederschlag von Cu_2O reduzirt. Mit Bromwasser gab der Harn gelblichen Niederschlag; mit Millons Reagens intensive Rotfärbung. Neben freiem Anilin enthielt der Harn noch Paraamidophenolschwefelsäure; die Alcalisulfate fast vollständig geschwunden, die Aetherschwefelsäuren bedeutend vermehrt.

Der Sectionsbefund ergab Folgendes: Muskeln braunrot, trocken, Venen prall gefüllt und geschlängelt. Herz gut contrahirt, an der valv. mitralis und tricuspidalis, sowie am septum subendocardiale Blutungen. Lungen im Unterlappen geröthet, im Parenchym zahlreiche erbsengrosse Blutungen. Bronchien mit zähem gelbem Schleim erfüllt, Schleimhaut stark ge-

rötet und geschwellt. Milz von normaler Grösse, Pulpa weich, dunkelrot. Nieren schlaff, glatt, Parenchym graurot, glomeruli blutreich; in beiden Nieren an der grossen Circumferenz dunkelrote, etwas prominente Stellen. Leber glatt, acini im Centrum braun. Magenschleimhaut etwas geschwellt, an manchen Stellen dunkelrot. Venen der pia mater stark gefüllt, im Gehirn Blutpunkte.

Zum Schlusse sei es mir gestattet, Herrn Prof. Dr. F. Seitz, sowie Herrn Privatdozenten Dr. C. Seitz. für Ihre freundliche Unterstützung bei dieser Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

LITERATUR.

A. Kahn u. C. Hepp. Das Antifebrin, ein neues Fiebermittel. Centralbl. f. klin. Med. 1886. Nr. 33.

H. Heinzelmann. Zur Casuistik der Antifebrinbehandlung. Münchn. Med. Wochenschr. 1887. Nr. 104.

Eisenhart. Beobachtungen über Antifebrin I u. II. Münchn. Med. Wochenschr. 1886 Nr. 47. 1887 Nr. 24.

Fr. Müller. Ueber Anilinvergiftung. Deutsch. med. Wochenschr. 1887. Nr. 2.

W. Faust. Ueber Antifebrin. Deutsch. med. Wochenschr. 1887. Nr. 16 und 17.

W. Faust. Antifebrin bei Keuchhusten. Deutsch. med. Wochenschr. 1887. Nr. 26.

A. Kahn u. C. Hepp. Ueber Antifebrin und verwandte Körper. Berl. Klin. Wochenschr. 1887. Nr. 1 u. 2.

G. Krieger. Antifebrin als Antifebrile und Antisepticum. Centralblatt f. Klin. Med. 1886. Nr. 44.

Fraenkel. Deutsch. med. Wochenschr. 1886. Nr. 44.

Lépine. Sur l' action de l' Acetanilide. La semaine medicale 1886. Nr. 47.

Riese. Antifebrin. Deutsch. med. Wochenschr. 1886. Nr. 47. 1887 Nr. 12.

Grüneberg. Antifebrin bei Typhus. Berl. Klin. Wochenschr. 1886 Nr. 49.

Huber. Correspondenzblatt für schweiz. Aerzte. 1887. Nr. 1.

Eisenhart, Kahn u. Hepp, Heinzelmann. Antifebrin Centralbl. f. Klin. Med. 1887. Nr. 17.

J. Widowitz. Antifebrin bei fieberhaften Erkrankungen der Kinder. Wien. Med. Wochenschr. 1887. Nr. 18.

G. Fischer. Antifebrin gegen lancinirende Schmerzen. Münchn. Med. Wochenschr. 1887. Nr. 23.

Sippel. Zur Antifebrinbehandlung. Münchn. Med. Wochenschr. 1887. Nr. 12.

Eisenhart. Münchn. Med. Wochenschr. 1887. Nr. 6.

Franzesco Antoniotti. Osservazione sull' azione antipyretic. dell' antifebrina. Gaz. medic. di Torino 5. IV. 1887.

E. Herczel. Ueber Wirkung des Anilin, Acetanilid und Kampheranilin. Wien. Med. Wochenschr. 1887. Nr. 31, 32.

Weill. Étude sur l' action physiologique et les applications therapeutiques de l'acetanilide. Les nouveaux remèdes. Nr. 2,3. 1887.

Charcot. Progrès medical. Nr. 2. 1887.

Dujardin Beaumetz. Progrès medical. Nr. 2. 1887.

A. Salm. Ueber Antifebrin als Antiepilepticum. Neurolog. Centralblatt 1887. Nr 11.